FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 85

Réagines et immobilisines anti-tréponèmiques sont-elles élaborées au cours des trypanosomiases humaines et animales ?

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 21 juillet 1955

par

Jean PHILIPON

Né le 6 août 1931 à Bangalore (Union Indienne)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. RANQUE, Président ; SAUTET ; CHARPY ; RECORDIER ; GALLAIS — Assesseurs

1955

Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

Réagines et immobilisines anti-tréponèmiques sont-elles élaborées au cours des trypanosomiases humaines et animales ?

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

Réagines et immobilisines anti-tréponèmiques sont-elles élaborées au cours des trypanosomiases humaines et animales ?

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 21 juillet 1955

par

Jean PHILIPON

Né le 6 août 1931 à Bangalore (Union Indienne)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. RANQUE, Président ; SAUTET ; CHARPY ; RECORDIER ; GALLAIS — Assesseurs

1955

Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN **Assesseur :** J. DELPHAUT

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER, MONGES.

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire Principal : J. COMTE **Bibliothécaire :** Mlle. PERRIN

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	de VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obsétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Medecine Préventive	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pathogie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans Chaire	ROUX

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. BOURRET
DONNET
GREBUS
MERCIER J.
MOURGUE
LISSITZKY

Agrégés en exercice :

MM. APPAIX
BERNARD
CREMIEUX
GRANJON
HENRY
LAMY
LAVAL
LENA
MARONNEAUD
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT
VAGUE

Agrégés libres :

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
IMBERT

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférences :

Anatomie pathologique . . . . M. PAYAN
Botanique et Cryptogamie . M. BERNARD P.
Histologie . . . . . M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé :

Clinique Urologique M. CHAUVIN F.

A la mémoire de mon arrière-grand-père
le Docteur Denis PHILIPON

A la mémoire de mon grand-père
le Docteur Charles PHILIPON

A mon père, le Docteur Emmanuel PHILIPON.

A la mémoire de ma bien chère mère.

A ma seconde mère,

avec l'expression de ma profonde affection
et de mon inaltérable gratitude.

A mon frère et à ma sœur.

A tous ceux qui me sont chers.

A mon Jury de Thèse.

A M. le Professeur RANQUE

Professeur de Parasitologie

qui a bien voulu nous suggérer le sujet de cette Thèse et qui, par ses conseils et ses encouragements, fut pour nous un guide sûr dans l'élaboration de ce travail.

A M. le Professeur SAUTET,
Prof. d'Hygiène et de Médecine Préventive.

A M. le Professeur CHARPY,
Prof. de clinique dermatosyphiligraphique.

A M. le Professeur agrégé RECORDIER.

A M. le Médecin-Colonel GALLAIS,
Prof. agrégé du Service de Santé des Troupes Coloniales.

Très respectueusement.

A mes maîtres de Faculté de Lyon et Marseille.

A mes maîtres des Hôpitaux Civils et Militaires.

A mes camarades de l'Ecole du Service de Santé Militaire, et du Détachement de Marseille.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE,

morts au Champ d'honneur.

INTRODUCTION

La spécificité des réactions sérologiques de la syphilis utilisées chez des sujets atteints de trypanosomiase africaine constitue un problème d'une importance primordiale en pathologie tropicale. Depuis plus de 3 ans, grâce au concours des médecins des troupes coloniales et en particulier du médecin-colonel Gallais, cette question a été reprise en détail sur un vaste échelle au Centre régional du test de Nelson-Mayer et au laboratoire de parasitologie de la Faculté de Médecine de Marseille. Nous remercions le Pr. Ranque de nous avoir accueilli dans ces deux lieux de travail et de nous avoir fait participer pendant un an aux recherches sérologiques et immunologiques qui y sont poursuivies.

Historique

Depuis que l'on pratique le dépistage sérologique de la syphilis en milieu tropical, de nombreux auteurs ont voulu mettre en doute la spécificité de telles réactions utilisées dans des régions où sévissent diverses maladies parasitaires. En ce qui concerne la Trypanosomiase africaine, c'est LANDSTEINER - MULLER - POETZL (8) qui, en 1907, paraissent avoir été les premiers à signaler la positivité des réactions de Wasserman au cours d'infestations de lapins par les trypanosomes de la Dourine et par *T. gambiense.*

L'année suivante, LEVADITI et YAMANOUCHI (12), voulant vérifier les assertions de Lansdteiner, examinèrent le sérum et le LCR des malades atteints de trypanosomiase africaine et ne retrouvèrent qu'une réaction douteuse sur trois sujets examinés. Il est évident que sur un si faible chiffre, il était impossible de se faire une opinion définitive, d'autant plus que ces malades étaient convalescents ou en voie de guérison.

Reprenant les recherches de Landsteiner sur le sérum des lapins trypanosomés, LEVADITI et YAMANOUCHI (13) s'aperçurent qu'il n'y avait pas de différence de comportement entre le sérum des animaux infestés et le sérum des animaux témoins qui ont la propriété de fixer le complément à très faibles doses en présence d'haptènes de Wasserman.

En 1911, BROWING et KENZIE (4) montrèrent que chez le lapin trypanosomé, les réactions de fixation du complément et de floculation donnaient des résultats variables suivant l'espèce de trypanosome inoculé à l'animal.

En 1927, LANDSTEINER et VAN DER SCHEER (9) indiquent que l'inoculation répétée au lapin de *Trypanosoma equiperdum* morts détermine la formation de réagines syphilitiques (R. de Wasserman et de Sachs-Georgi positives).

L'inoculation de trypanosomes vivants fait également apparaître des réagines syphilitiques, mais moins régulièrement et en quantités plus faibles.

C'est à l'Institut Pasteur de Brazzaville que, sous la direction de A. Sicé (19), a été tentée, pour la première fois, sur une assez vaste échelle, la différenciation sérologique entre trypanosomiases et syphilis.

Lorsqu'on utilise des antigènes préparés à partir de cœur et de foie prélevés sur des cobayes trypanosomés, on parvient à effectuer des réactions relativement spécifiques de la maladie du sommeil. Les sérums des syphilitiques donnent en présence de tels antigènes des phénomènes de floculation beaucoup moins accusés.

M. Van Den Branden et A. Dubois (2) estiment que la trypanosomiase africaine n'entraînent pas de positivités de la réaction de Wasserman si cette parasitose évolue sans syphilis concomittante.

En 1937, dans son ouvrage sur la trypanosomiase africaine, A. Sicé (20) croit que la réaction de B.W. est très souvent positive dans le sang des trypanosomés. Cette opinion se trouve en contradiction avec celle des auteurs belges précités et, la même année, du reste, M. Van Den Branden (1) publie un travail très important sur des trypanosomiases expérimentales des lapins infestés par *T. Brucei* dans lequel il démontre qu'en aucun cas les réactions de B.W. ou de Kahn ne deviennent positives lorsqu'on utilise les antigènes syphilitiques alors qu'on observe 91 % de positivité avec des antigènes trypanosomiques.

En 1932, L. Lapeysonnie (10), après une vaste enquête sérologique effectuée en Afrique, conclut à l'existence de propriétés anticomplémentaires dans 16 % des sérums, et de réactions faussement positives dans 3,6 % des LCR de sujets examinés à la phase lymphaticosanguine.

A P. Gallais (5) nous devons les premières études sur la trypanosomiase humaine expérimentale. Celle-ci a été imaginée dans un but thérapeutique. P. Gallais traite ainsi certaines affections psychiques (dépression mentale, schizophrénie). Ce nouveau matériel sérologique allait constituer un

élément capital pour apprécier la spécificité des réactions classiques utilisées en syphiligraphie. Les résultats obtenus seront discutés dans le chapitre de notre thèse qui a trait aux trypanosomiases expérimentales.

Indiquons en terminant que, durant ces dernières années, à l'Institut de la maladie du sommeil, à Bobo-Dioulasso, MONNET et BAYLET (15) ont consacré de très beaux travaux à cette question. Examinant la sérologie de trypanosomés aux deux stades cliniques de la maladie, ils enregistraient dans la première période (phase lymphaticosanguine) :

Sur 53 cas :

13 sérologies (24,5 % de séropositivités),

40 négatives.

Dans la phase neurologique :

Sur 73 malades :

21 s'avéraient sérologiquement (28,7 % de +),

52 négatifs.

Enfin, sur 200 sérums anciens trypanosomés traités, BAYLET dénombrait 30 résultats positifs (15 %) et 170 négatifs.

Cette énumération un peu fastidieuse de faits exposés dans un ordre purement chronologique fait apparaître la diversité des opinions exprimées par différents auteurs et montre à quel point la question de la spécificité des réactions classiques utilisées en syphiligraphie a pu être controversée. Cependant, lorsqu'on analyse de plus près les résultats obtenus, on voit que ceux-ci dépendent essentiellement des méthodes employées pour y parvenir et qu'en particulier les antigènes lipoïdiques d'une sensibilité raisonnable n'entraînent pratiquement pas de positivités au cours de la trypanosomiase africaine en dehors d'une tréponématose concomitante.

Le test d'immobilisation des tréponèmes (*Treponema pallidum* immobilization ou T.P.I.) semble une réaction parfaitement spécifique des tréponématoses. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de reprendre le problème des pertur-

bations sérologiques entraînées par la trypanosomiase africaine en utilisant le test de Nelson-Mayer comme réaction de base, ce qui devait nous permettre, d'une part, de nous faire une opinion sur la valeur des réactions sérologiques classiques utilisées en syphiligraphie même chez des sujets atteints de maladie du sommeil, et, d'autre part, d'évaluer ce qui pouvait revenir à la syphilis nerveuse dans des troubles que l'on avait tendance à rapporter à la seule trypanosomiase.

Dans ce qui va suivre, nous exposerons les observations faites au cours d'études poursuivies sur :

I. - Les trypanosomiases africaines spontanées :

II. - Les trypanosomiases humaines provoquées ;

III. - Les trypanosomiases animales expérimentales.

à *T. gambiense,*
T. brucei,
T. equiperdum.

Les nos qui suivent les noms des auteurs précités renvoient à la nomenclature bibliographique (page 43).

CHAPITRE I

Les Trypanosomiases humaines spontanées

Grâce à l'obligeance de tous les médecins du service de neurologie coloniale à l'hôpital Michel-Lévy à Marseille et à la dévouée collaboration du médecin lieutenant-colonel BERTÉ (Dakar), il a pu être effectué un certain nombre de T. P. I. sur des sérums ou des L. C. R. provenant de sujets atteints de maladie du sommeil. Les sérologies classiques de ces maladies ont été faites par le laboratoire de la IX[e] Région Militaire (Docteur Luigi), où l'on exécute B. W. Kolmer, Kahn et Kline, soit par l'Institut Pasteur de Dakar.

Trente-trois sérums de sujets atteints de Trypanosomiase au stade T1 ou T2 ont été examinés. Les réactions effectuées étaient B.W. Kolmer, Kahn, Kline, V.D.R.L. et T.P.I. Trois tubes ayant été cassés lors de l'envoi, leur sérologie n'a pu être faite.

A. - 7 sérums ont été trouvés positifs à toutes les réactions, à savoir : les numéros D6, D7, M13, M3, D70, D98, D8.

B. - 23 se sont montrés négatifs à toutes les épreuves.

C. - 3 ont donné des résultats discordants.

— Le premier (D5) a été positif au B.W. Kolmer, Kahn, Kline et négatif au T.P.I. (I.S. : 0 %) ;

— Pour le deuxième (M71), on note une sérologie douteuse avec B.W. Kolmer et Kline ±; le Kahn — et T.P.I. négatif ;

— Quant au dernier (X), il est faiblement positif au Kolmer et négatif aux Kahn, Kline, V.D.R.L. et Nelson. Une épreuve de Calmette et Massol pratiquée à titre de contrôle donne un résultat fortement négatif.

En conclusion, en prenant le T.P.I. pour base de comparaison, on enregistre qu'une seule fausse positivité [illegible] à la sérologie classique (B. W. Kolmer), encore n'est-elle pas contrôlée par une réaction plus spécifique et 2 sérologies dissociées, dont l'une devient totalement négative si l'on remplace le B.W. Kolmer par un B.W. Calmette et Massol (M71 et X).

Ce pourcentage de fausses positivités est donc tout à fait négligeable quand on le compare au chiffre donné par la plupart des auteurs. Mais, pourrait-on nous objecter, ce taux de fausses positivités à la sérologie classique a été établi en choisissant le T.P.I. pour référence. Les Immobilisines elles-mêmes ne peuvent-elles être élaborées au cours de l'infestation par les trypanosomes en dehors de toute Tréponémose ?

TRYPANOSOMIASE HUMAINE SPONTANÉE

No	NOMS	Stade Clinique	B. W. KOLMER	KAHN	KLINE	V.D.R.L.	NELSON I. S. =
D 1	Dla Ib.	T 2	—	—	—	—	0 o/o
D 2	Dia M.	T 1 T 2	—	—	—	—	0 o/o
D 3	Niba G	T 1	—	—	—	—	7 o/o
D 4	Abd. S.	T 2	—	—	—	—	17 o/o
D 5	Mon. N'D	T 2	+++	+++	+++	++	0 o/o
D 6	Ibr. D.	T 1	+++	+++	+++	+++	100 o/o
D 7	Mam. D.	T 1	+++	+++	+++	+++	88 o/o
D 8	Abd. K.	T 2					100 o/o
D 9	Ma. K.	T 1 T 2					0 o o
D 10	Sy. Ab.	T 2	—	—	—	—	0 o/o
D 11	Dy. H.	T. susp.	—	—	—	—	0 o/o
D 12	M-be K.	T 2					7 o/o
D 13	Ad. K.	T 2					8 o/o
M 7	Do. C.	T	S.G. — L.C.R. —	— —	— —	— —	0 o/o 9 o/o
M 35	Lik.	T 2	—	—	—	Formol-gel	19 o/o
M 75	Kol. G.	T	—	—	—	Formol-gel	4 o/o

TRYPANOSOMIASE HUMAINE SPONTANÉE (suite)

No	NOMS	Stade Clinique	B. W. KOLMER	KAHN	KLINE	V.D.R.L.	NELSON I. S. =
M 83	Pef. K.	T 2	S. G. —	—	—		0 o/o
M 88			L.C.R. —	—	—		0 o/o
M 71	Dèim	T	— +	—	— +	Meini —	S.G. 7 o/o
M 13	Mam. Am.	T	+ + +	+ +			L.C.R. 51 o/o
M 3	Pat. K.	T	+ + +	+ + +	+ +	—	96 o/o
D 60		T 1	+ + +	+ +		+ +	90 o/o
D 70	X...	T 1	+ +	+ +		+ + +	95 o/o
D 75	Diem	T 2	—	—		—	5 o/o
D 88	Dia IG.	T 1	—	—		—	0 o/o
D 89	D. man.	T 2	—	—		—	1 o/o
D 91	Pat	T 2	—	—		—	6 o/o
D 93	Kif. K.	T 1	—	—		—	5 o/o
D 94	Alan Bab.	T 2	—	—		—	5 o/o
D 95	Gao Man	T 1	—	—		—	3 o/o
D 97	Omin	T 2	—	—		—	1 o/o
D 98	Mad. Man.	T 2	+	+ +			100 o/o
X...			— +	—	—	—	5 o/o

CHAPITRE II

Trypanosomiase humaine provoquée

L'étude du comportement du T.P.I. au cours des Trypanosomiases expérimentales thérapeutiques nous a permis de faire des constatations analogues. Dans le but de traiter certaines affections psychiques (D. P., Schizophrénie), le Pr. Gallais procède à des inoculations de *T. gambiense*. Celles-ci ont été réalisées, soit à partir d'une souche provenant du L.C.R. d'un suspect, soit à partir du sang de cobayes infestés par *T. gambiense*. Il a été possible de suivre l'évolution sérologique de ces Trypanosomiases provoquées. Voici cinq observations caractéristiques :

— Dans les deux premières observations, le T.P.I. a montré que les troubles psychiques pouvaient être rapportés à une syphilis ou, tout au moins, que les sujets atteints de cette psychose avaient eu récemment une Tréponémose. Le diagnostic de syphilis avait été éliminé par suite du manque de confiance des médecins dans la sérologie classique.

— Les trois autres observations concernent des sujets à sérologie négative au départ. Nous n'avons relevé qu'une discordance entre les méthodes classiques et le Test de Nelson - Mayer (observation n° 5 M6). Encore, s'agissait-il d'une positivité transitoire du B.W. Kolmer dans le L.C.R. Il est probable qu'en utilisant un Calmette-Massol on n'aurait pas enregistré cette fausse positivité. Comme on peut le constater, la maladie du sommeil ne semble pas devoir gêner souvent médecins et biologistes dans l'interprétation des résultats de la sérologie classique. De plus, le T.P.I. a eu le mérite de mettre en évidence la fréquence des syphilis ou des tréponématoses concomittantes. Ce fait paraît expliquer les résistances « paradoxales » aux agents thérapeutiques habituels de certaines formes de Trypanosomiases africaines.

Noms	Len Fay (Mlle)		Telezag					Tics Konate (M4)			Maca (M 6) Démence précoce				St. Je. Dém. précoce - inoculation 12-51			
	1· An.	2· An.	19/1 52	12/2 52	Traitement antisyphylitique : 20.000.000 U.O. + Bismuth	20/5 52	8/10 52	7/1/52	On traite la trypanosomiase par la lomidine	21/3 52	16/5 52	24/1 52	6/2/52 inoculation	20/4 52	Traitement par lomidine	20/5 52	27/2 52	6/3/52	Traitement par lomidine	7/5/52
B.W. Kol.	++		+++				—	—		—	—	—				—				
Kahn	++	+	+++				+ —	— +		—	—	—								
Kline		+++	+++					—		—	—	—								
Meinicke								—												
T.P.I.	I. S. : 99 o/o	I. S. : 98 o/o	I. S. : 77 o/o					I S. : 0 o/o		I.S. : 0 o/o	I.S. : 5 o/o	I.S. : 0 o/o	Sérum toxique			I.S. : 0 o/o				
B.W. Kol.				—		—		—				—	—	+++		—	—	—		—
Kahn				—		—														
Kline																				
Benjoin														00122221 00000000						
Composition du L.C.R.								Albumi. 0.3 Cytolog. 25		Albumin. 0, 22 Cytolog. 32			Albumin. 0,22	Albumin. 0,40 Cytolog. 20			Albumin. 0,40 Cytolog. 25	Albumin. 0,36 Cytolog. 26		Albumin. 0,25 Cytolog. 10
T.P.I.				I.S. : 43 o/o		I.S. : 8 o/o		I.S. : 12 o/o		I.S. : 0 o/o			I.S. : 11 o o	I.S. : 0 o o		I.S. : 0 o o	I.S : 10 o o	I.S. : 0 o o		I.S. : 8 o/o

CHAPITRE III

Les Trypanosomiases expérimentales animales

PARAGRAPHE I. — *Animaux inoculés à T. gambiense.*

31 cobayes ont été inoculés avec des Trypanosomes provenant de la souche communiquée au laboratoire de Parasitologie par le médecin-colonel Gallais.

Des tests de Nelson étaient pratiqués successivement 8 jours, 15 jours, un mois et deux mois après leur infestation. Pour certains d'entre eux, un B.W. Calmette et Massol (4 tubes - 2 témoins - 2 réactions) était fait. Dans aucun cas, on a constaté l'apparition de réagines et d'immobilisines tréponémiques.

PARAGRAPHE II. — *Animaux inoculés à T. brucei.*

Parallèlement à l'expérience précédente, 25 cobayes ont été inoculés par *T. brucei* et ont été examinés en moyenne 15 à 20 jours après la première apparition des Trypanosomes dans le sang, c'est-à-dire pratiquement à un moment très proche de la mort de ces animaux. Comme examen sérologique, seuls des tests d'immobilisation spécifique ont été faits. Il n'a pas été décelé d'immobilisines tréponémiques.

PARAGRAPHE III. — *Animaux inoculés à T. equiperdum.*

Nous avons procédé en personne, de janvier à avril 1955, à l'inoculation par *T. equiperdum* d'un certain nombre d'animaux. Ces expériences ont été réalisées au laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Marseille, sous la direction du Professeur Ranque, qui a mis à notre disposition une souche obligeamment procurée par le Docteur Colas-Bellecour de l'Institut Pasteur de Paris.

Notre travail a porté sur un total de 19 rats blancs et de 32 cobayes. L'infestation des premiers animaux a été réali-

T. BRUCEI

N° S	T. P. I.	Date à laquelle l'examen a été pratiqué
C B 1	I S = 2 o/o	15 jours après l'inoculation
C B 2	I S = 2 o o	18 jours "
C B 3	I S = 1 o/o	17 jours "
C B 4	I S = 6 o/o	12 jours "
C B 5	I 8 = 1 o/o	15 jours "
C B 6	I S = 2 o/o	16 jours "
C B 7	I S = 3 o/o	17 jours "
C B 8	I S = 3 o/o	16 jours "
C B 9	I S = 4 o/o	15 jours "
C B 10	I S = 12 o/o	14 jours "
C B 11	I S = 10 o/o	15 jours "
C B 12	I S = 11 o/o	13 jours "
C B 13	I S = 7 o/o	17 jours "
C B 14	I S = 8 o/o	18 jours "
C B 15	I S = 7 o/o	12 jours "
C B 15	I S = 8 o/o	20 jours "
C B 16	I S = 11 o o	15 jours "
C B 17	I S = 11 o/o	15 jours "
C B 18	I S = 3 o/o	22 jours "
C B 19	I S = 0 o/o	15 jours "
C B 20	I S = 0 o/o	12 jours "
C B 21	I S = 4 o/o	17 jours "
C B 22	I S = 3 o/o	14 jours "
C B 23	I S = 1 o/o	22 jours "
C B 24	I S = 3 o/o	15 jours "

Trypanosomiase expérimentale du Cobaye à T. gambiense

	8e jour		10e jour		1 mois		2 mois	
Noms	B.W.	Nelson I.S. :	B W.	Nelson I.S. :	B.W.	Nelson I.S. :	B.W.	Nelson I.S. :
C m1	—	7 o/o	—	2 o/o	—	0 o/o	—	Mort
C m2		4 o/o		6 o/o		2 o/o		Mort
C m3	—	6 o/o	—	3 o/o	—	7 o/o	—	5 o/o
C m4		6 o o		4 o/o		5 o o		4 o/o
C m5		7 o/o		6 o/o		8 o/o		2 o/o
C m6	—	3 o/o	—	1 o/o	—	2 o/o	—	3 o/o
C m7		4 o/o		7 o/o		2 o/o		6 o/o
C m8		3 o o		2 o/o		Mort		Mort
C m9		2 o/o		Mort		Mort		Mort
C m10		4 o/o		3 o/o		7 o/o		2 o/o
C m11	—	7 o o	—	0 o/o	—	1 o/o	—	0 o o
C m12		6 o o		0 o/o		0 o/o		1 o/o
C m13	—	0 o/o		Mort		Mort		Mort
C m13 bis	—	0 o/o	—	1 o/o		Mort		Mort
C m14		0 o/o		2 o/o		Mort		Mort
C m15	—	3 o/o	—	1 o/o	—	1 o o		Mort
C m16		4 o o		2 o/o		Mort		Mort
C m17		12 o o		8 o/o		Mort		
C m18		14 o o		2 o/o		15 o o		
C m19		8 o/o		3 o/o		2 o/o		5 o/o
C m25		10 o/o		4 o/o		5 o/o		6 o/o
C m26		11 o/o		4 o/o		8 o/o		5 o/o
C m27		3 o o		5 o o		Mort		Mort
C m28		4 o/o		2 o/o		3 o/o		Mort
C m29		5 o/o		3 o/o		1 o/o		1 o/o
C m30		4 o o		2 o o		2 o o		3 o o
C m31		5 o/o		3 o/o		10 o/o		8 o/o
C m32		5 o/o		Mort		Mort		Mort
C m33		0 o/o		2 o/o		Mort		Mort
C m34		1 o/o		3 o/o		4 o/o		Mort
C m35		2 o o		1 o o		4 o o		5 o o

sée en injectant, sous la peau de l'abdomen, 2 gouttes de sang d'un cobaye très richement parasité (de 20 à 40 trypanosomes par champ microscopique). Par la suite, les passages se sont effectués en opérant de la même façon, les quelques gouttes de sang nécessaires à l'inoculation étant prélevées, soit à l'oreille (pour les cobayes), soit à la queue (pour les rats). Le sang de ces animaux fut examiné régulièrement au microscope. Ces contrôles montrèrent que la première apparition des trypanosomes se situait en moyenne 36 heures après l'inoculation pour les rats, et 4 jours pour les cobayes, avec des variations extrêmes de 2 à 7 jours pour ces derniers. Pour deux d'entre eux, les numéros C 42 et C 9, il a été nécessaire de procéder àune seconde infestation. La date de la mort oscillait entre le quatrième et le cinquième jour pour les rats, le deuxième et le troisième pour les cobayes.

Les prélèvements étaient effectués par ponction cardiaque, manœuvre très meurtrière qui provoquait, en général, l'exitus des rats. Pour quatre d'entre eux (R 21, R 26, R 28, R 35) cependant, il a été possible d'opérer deux examens à 2 ou 3 jours d'intervalle. Quant aux cobayes sur lesquels plusieurs ponctions ont pu être pratiquées, un délai d'une semaine a été respecté entre chacune d'entre elles, pour permettre à l'animal de se remettre de cette opération.

Les examens sérologiques effectués au laboratoire de Parasitologie ont été les suivants :

1° deux réactions de floculation : Kahn et Kline pour tous les animaux ;

2° quand l'une d'entre elles était positive :

— une réaction d'hémolyse : B.W. Calmette et Massol (6 tubes) ;

— un test d'immobilisation des tréponémes

ont été faits à la suite d'une deuxième ponction.

L'analyse de ces tableaux nous montre que, sur les 51 animaux objets de l'expérience, deux (R 5 et C 37) sont morts avant qu'il ait été possible d'opérer un prélèvement :

un avait servi à des expériences antérieures (C 36) et était, de ce fait, inutilisable, n'ayant été employé qu'à entretenir la souche. Ce qui réduit notre chiffre initial à 48. Dans trois cas, les réactions de Kahn et de Kilne ont été positives (C 15, R 26, C 49) et, pour le numéro C 45, la réaction de Kahn seulement. Le B.W. Calmette et Massol a été plus ou moins positif au numéro R 26. Dans tous les autres sérums, les résultats ont été négatifs. Le T.P.I. pratiqué dans quatre cas a montré partout une immobilisation spécifique inférieure à 7 %.

Il faut toutefois rappeler que notre souche de *T. equiperdum* était relativement virulente, la survie de nos animaux n'excédait pas en moyenne quinze jours. On peut se demander si, dans ce court délai, réagines et immobilisines peuvent être élaborées, bien qu'on ait pu déjà enregistrer d'importantes modifications électrophorétiques portant sur les γ globulines.

Specimens	R.1	R.2	C.3	C.4	R.5	R.6	R.7	R.8
Date d'inoculation	3/1 1955	4/1	5/1	5/1	6/1	6/1	8/1	10/1
Moyen d'inoculation					2 Gt sang Rat 1	2 Gt sang Rat 1	2 Gt sang Rat 2	2 Gt sang Rat 6
Positivités	+ le 5/1	+ le 6/1	+ le 10/1 + + le 20/1 + + le 21/1	+ le 10/1 + + le 12/1	+ le 10/1	+ le 10/1	+ le 10/1 + + le 11/1	+ le 12/1
Prélèvements	le 6/1	le 8/1	13/1 21/1	13/1	Cf (1)	Cf (2)	11/1	13/1
Date mort	6/1	8/1	21/1	14/1	10/1	10/1	11/1	13/1
B W Calmette Massol								
Kline	—	—	— —	—		—	—	—
Kahn	—	—	— —	—		—	—	—
Nelson								

Cf. (1) — Le Rat n° 5 a été trouvé mort depuis plusieurs heures. Le Prélèvement a été impossible.

Cf. (2) — Le Rat n° 6 venait de mourir. Ponction cardiaque sur le cadavre.

Spécimens	C.9	C.10	R.11	C.12	R.13	R.14	C.15	R.16
Date d'inoculation	10/1 réinoculé 19/1	11/1	11/1	13/1	13/1	17/1	17/1	19/1
Moyen d'inoculation	R 7 puis C 3	Avec le R7	R7	R8	R8	C10	C10	C3
Positivité	— 15, 18 19, 1 24, 1	14, 1 17, 1	14/1	17/1 18/1 — 19/1 21/1 31/1	15/1 17/1 100 T. par champ	20/1	23/1 26/1 31/1 4/2	20/1
Prélèvements	24, 1	17/1	14/1	17/1 24/1 31/1	17/1	20/1	24/1 31/1 4/2	21/1
Date mort	24, 1	17/1	14, 1	31/1	17/1	21/1	5/2	22/1
B.W. Calmette Massol							— —	
Kline	—	—	—	— — Cf. 1	—	—	cf. 2	—
Kahn	—	—	—	— — Cf. 1	—	—		—
Nelson							I.S. : 0 o/o I.S. : 3 o/o	

Cf. (1) — Résultats non-communiqués.

Gf. (2) — La réaction de Kline n'a pu être faite.

Spécimens	C.17	C.18	C.19	C.20	R.21	C.22	C.23	C.24
Date d'inoculation	19/1	21/1	21/1	24/1	24/1	26/1	26/1	31/1
Moyen d'inoculation	Avec C 3	R 14	R 14	C 12	C 12	C 12	C 12	C 12
Positivités	24/1 31/1	27/1	24/1 31/1	31/1	26/1	2/2	31/1	4/2 11/2
Prélèvements	24/1 31/1	27/1	24/1 31/1	31/1	26/1 28/1	2/2	31/1	11/2
Date mort	31/1	7/2	31/1	2/2	28/1	2/2	2/2	14/2
B W Calmette Massol								
Kline	— —	—	— —	—	— —	—	—	—
Kahn	— —	—	— —	—	— —	—	—	—
Nelson								

Spécimens	C.25	R.26	R.27	R.28	R.29	R.30	R.31	C.32
Date d'inoculation	2/2	2/2	2/2	4/2	4/2	5/2	7/2	7/2
Moyen d'inoculation	Avec C 22	C 22	C 22	C 15	C 15	R 26	R 27	R 27
Positivités	+ 9/2 + + 10/2 — 14/2 — 17/2	+ 4/2 + + + 7/2	+ 7/2	+ 7/2	+ 7/2	+ 8/2	+ 9/2	+ 10/2 — 14/2 + 18/2
Prélèvements	17/2	4/2 7/2	7/2	7/2 8/2	8/2	9/2	9/2	18/2
Date mort	17/2	7/2	7/2	8/2	9/2	9/2	9/2	25/2
B W Calmette Massol		—						
Kline	—	—	—	—	—	—	—	—
Kahn	—	—	—	—	—	—	—	—
Nelson		I.S. 3 '/o						

Spécimens	C.33	R.34	R.35	C.36	C.37	C.38	C.39	C. 40
Date d'inoculation	9/2	12/2	14/2	15/2	19/2	23/2	24/2	25/2
Moyen d'inoculation	avec C24	C24	R 34	R34	C32	C32	C36	C36
Positivité	16/2 — 23/2	— 14/2	17/2	— 23/2		— 26/2 — + ++ 8/3	— 1/3 + + 8/3	— 1/3 ++ 9/3
Prélèvements	23/2	15/2	17/2 19/2	Cf.(1)	Cobaye trouvé mort le :	1/3 8/3	1/3 8/3	9/3
Date mort	25/2	15/2	19/2	26/2	24/2	8/3	10/3	9/3
B.W. Calmette Massol								
Kline	—	—	— —			— —	— —	—
Kahn	—	—	— —			— —	— —	—
Nelson								

Cf. (1) — Cobaye antigène destiné à entretenir la souche. Aucun prélèvement n'a été fait.

Specimens	C.41	C.42	C.43	C.44	C.45	C.46	C.47	C.48
Date d'inoculation	26/2	1/3 puis 5/3	8/3	10/3	12/3	14/3	16/3	18/3
Moyen d'inoculation	Avec C38	C40 puis C41	C40	C39	C42	C43	C44	C44
Positivités	— le 1/3 — — le 10/3	— le 9/3	— le 10/3 — — le 14/3	— le 14/3	— le 14/3	— le 16/3 le 24/3	le 19/3	— le 21/3
Prélèvements	10/3	12/3	14/3	16/3	16/3	24 3 29 3	23/3	21/3
Date mort	10/3	14/3	14/3	19/3	17/3	29/3	23/3	23/3
B W Calmette Massol		-			—			
Kline	—	—	—	—	—	— —	—	—
Kahn	—	—	—	—		— —	—	—
Nelson					I. S.: 6 o o			

Specimens	C. 49	C. 50	C. 51
Date d'inoculation	21/3	21/3	24/3
Moyen d'inoculation	C 46	C 46	C 46
Positivités	24/3	+ le 24/3 ++ le 30/3	+ 27/3
Prélèvements	31/3	31/3	27/3
Date mort	11/4	8/4	11/4
B W Calmette Massol	—		
Kline	+	—	—
Kahn	+	—	—
Nelson	I. S. : 5 o/o		

Conclusion

En résumé, sur 145 inoculations humaines ou animales, en aucun cas *T. gambienne, T. brucei* ou *T. equiperdum* n'ont entraîné l'apparition d'immobilisines anti-tréponémiques. Six fois, on a enregistré une sérologie classique (réagine) dissociée, une fois une fausse positivité [illegible].

Sur 33 sérums provenant de sujets atteints de maladie du sommeil, on note trois discordances (sérologie classique + et Nelson —), dont une seulement est totale avec B.W. Kolmer + et les deux autres partielles, les épreuves sérologiques classiques étant elles-mêmes dissociées avec une partie des réactions négatives et l'autre faiblement positives ou douteuses.

Ces résultats permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° Les trypanosomiases provoquées n'entraînant pas l'apparition d'immobilisines, le test de Nelson-Mayer peut parfaitement servir de référence pour déceler les fausses positivités données par les réactions de la sérologie classique (B. W. - floculation), au cours de la maladie du sommeil.

2° Ces fausses réactions sont du reste tout à fait rares. Encore ne s'agit-il le plus souvent que de réactions faiblement positives, dissociées, douteuses et transitoires, et cela seulement avec des réactions particulièrement sensibles, comme celles de Kahn, Kline, Kolmer. Cette opinion, appuyée sur des faits précis, est en contradiction avec la plupart des notions classiques basées sur de simples impressions. Nous pensons que le principal mérite du test de Nelson aura été de réhabiliter la R. de B.W. même en milieu tropical.

3° Chez les trypanosomés, la mise en évidence à plusieurs reprises de réactions sérologiques classiques totalement et franchement positives (B.W. + floculation +) indique l'existence d'une tréponémose concomittante évolutive,

latente ou guérie. Cette association explique souvent, comme l'a montré le médecin-colonel Gallais, la résistance de certaines formes de maladie du sommeil à une thérapeutique exclusivement dirigée contre les trypanosomes.

Dans de nombreux cas, il suffit d'instituer un traitement antisyphilitique pour constater une amélioration sensible.

4° En milieu tropical, il est recommandé d'utiliser une réaction de base très spécifique et d'une sensibilité raisonnable comme la R. de Calmette et Massol (6 tubes) avec Antigène de Bordet Ruelens ou cardiolipine, concurremment à des réactions plus sensibles : Kahn et Kline.

Les réactions franchement positives à toutes les réactions peuvent être considérées comme valables.

Le test de Nelson ne sera utilisé que pour trancher le problème délicat des hésitations sérologiques ou pour déceler les syphilis nerveuses muettes à la sérologie classique. Cette dernière éventualité est du reste relativement rare.

5° Il faut se rappeler que le T. P. I., pas plus que les réactions classiques, ne permet, en l'état actuel de nos connaissances, de séparer la syphilis des autres tréponématoses.

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen, Le Président,

Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille

Bibliographie

1. BRANDEN (VAN DEN M.) : *Le sang des lapins infectés par T. bruceï renferme-t-il des Réagines de Wassermann et possède-t-il des propriétés floculantes ?* — Annales Société Belge de Médecine Tropicale, t. XIX, n° 4, p. 595, décembre 1939.
2. BRANDEN et DUBOIS A : *Influence d'une infection syphilitique antérieure sur les résultats du traitement de la maladie du sommeil.* — Annales Société Belge de Médecine Tropicale, 1932.
3. BRODEN A. : *La réaction de BW dans les infections tropicales.* — Bruxelles Médicale, 1er juillet 1922.
4. BROWING C.-H. et KENZIE M.-I. : Journal Path. and Bact., 1911, XV, p. 182.
5. GALLAIS P. : *Etude clinique, biologique, électroencéphalographique et parasitologique de la trypanosomiase d'inoculation.* — Médecine Tropicale, 1953.
6. GALLAIS P. et RANQUE J. — *Trypanosomiase et Syphilis : intérêt du test de Nelson dans la Trypanosomiase.* — Médecine Tropicale, 1953.
7. GOIDSENOVEN (VAN Ch.) et SCHOARNERS F. : Ann. Soc. Belge de Médecine Tropicale, t. XIX, p. 245, 30 juin 1939.
8. LANDSTEINER K., MULLER et POETZL : Wiener Klin Woch, 1907, numéros 46 et 60.
9. LANDSTEINER et J. VAN DER SCHEER : *Réagines syphilitiques produites par l'injection de trypanosomes morts.* — Bulletin de l'Institut Pasteur, 1927, p. 602.
10. LAPEYSONNIE L. : *Conclusions tirées de l'emploi des réactions classiques pour le diagnostic de la syphilis dans le sang et le LCR normaux et pathologiques du noir africain.* — Bull. Soc. Path. Exotique, 1952, p. 316.
11. LEVADITI C. : *Les immobilisines antitréponémiques.* — Prophylaxie anti-vénérienne, octobre 1951.
12. LEVADITI C. et YAMANOUCHI T. : *La réaction de déviation du complément dans la maladie du sommeil.* — Bull. Soc. Path. Exotique, 1908, t. I, p. 28.
13. LEVADITI C. et YAMANOUCHI T. : *La réaction des lipoïdes dans les trypanosomiases et les spirilloses expérimentales.* — Bull. Soc. Path. Exotique, 1908, t. I.
14. MARCHAND A. et DEWULF L. : *Syphilis nerveuse chez les Bukongos.* — Ann. Soc. Belge de Méd. Tropicale, 1933.

15. MONNET A. et BAYLET R. : *Aperçu sur l'état humoral des trypanosomés.* — Médecine Tropicale, novembre 1950.

16. MONTEZIN G., MACHEBŒUF M., REBEYROTTE P., GANZIN M. : *Etude par électrophorèse des fractions protéiques du sérum sanguin d'hommes et de cobayes infectés de trypanosomes.* — Bull. Soc. Path. Exotique, 1952, p. 518.

17. PETARD et RIDET : *Sérologie de la trypanosomiase humaine africaine.* — Médecine Tropicale, 1953.

18. RANQUE J., GALLAIS P., DEPIEDS R., MOIGNOUX J.-B. : *Intérêt du test de Nelson en milieu tropical.* — Extrait du troisième colloque de la filiale marseillaise de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.

19. SICE A. : *Recherche sur le pouvoir floculant des trypanosomés.* — Bull. Soc. Path. Exotique, 1929, p. 912.

20. SICE A. : *Traité de trypanosomiase humaine africaine.*

21. SICE A. : *Contribution à l'étude des variations de l'équilibre protéique du sérum sanguin au cours de la trypanosomiase humaine.* — Marseille Médical, décembre 1936, n° 36, p. 159.

22. TOURAINE A. : *La R. de Wasserman en dehors de la syphilis.* — Revue de Médecine, 1911.

23. YORKE W. : *On the variation of the hemolytic complement in experimental trypanosomiasis.* — Ann. of Trop. Medecine and Parasit., 1910, p. 565.

24. ZOETTNER G. : *Valeur pratique de la déviation du complément par antigène stable dans le diagnostic de la dourine.* — Bull. Soc. Path. Exotique, 1934, t. XXVII, p. 159.

25. — *Observations anatomopathologiques et sérologiques sur les trypanosomiases.* — Rapport final de la Commission Internationale de la trypanosomiase humaine à la S.D.N., Genève, 1928.

26. — *Les réactions sérologiques du L.C.R. des trypanosomés.* — Annales médico-psycholgiques, 1953, p. 500-512.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.